

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Максимовой Елены Александровны на тему «Физико-химические закономерности молекулярного отклика тканей на ранние изометрические нагрузки после эндопротезирования», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2. – Биофизика

Диссертационная работа Е.А. Максимовой посвящена изучению физико-химических закономерностей молекулярного ответа тканей на ранние изометрические нагрузки у пациенток пожилого возраста после эндопротезирования тазобедренного сустава. Цель исследования заключается в выявлении молекулярных индикаторов действия изометрических упражнений в ранней реабилитации пожилых пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава как основы для разработки способов повышения эффективности этой реабилитации за счет совершенствования реабилитационных методик. Работа основана на анализе динамики восстановления клинических и биохимических показателей крови, экспрессии генов в оперированной конечности, а также на динамометрической оценке мышечной силы оперированной ноги.

Актуальность темы диссертационного исследования обусловлена необходимостью фундаментального изучения путей повышения эффективности методов физической реабилитации на ранних этапах после эндопротезирования. Недостаточная изученность физико-химических закономерностей молекулярного ответа тканей на ранние изометрические нагрузки после эндопротезирования является ключевым фактором, ограничивающим эффективное применение реабилитационных комплексов после эндопротезирования тазобедренного сустава, особенно у пациентов пожилого возраста.

Теоретическая значимость диссертационной работы состоит в расширении представлений о влиянии изометрических упражнений на

воспалительные и иммунные процессы на системном и тканевом уровнях, а также на мышечное сокращение и окислительное фосфорилирование в ранний период реабилитации пожилых пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава.

Работа обладает высокой *практической значимостью* вследствие разработки способа повышения эффективности ранней реабилитации за счёт включения дополнительных изометрических упражнений, что может найти применение в клинической практике. Предложенные подходы к оценке эффективности реабилитации на основе молекулярных и клеточных маркеров воспаления в крови, а также анализа дифференциальной экспрессии генов мышц оперированной конечности, могут использоваться для оптимизации программ физической реабилитации и изучения её молекулярно-клеточных механизмов.

*Научная новизна* исследования заключается в разработке нового экспериментального комплекса изометрических упражнений для ранней реабилитации после эндопротезирования тазобедренного сустава, основанного на увеличении объёма и длительности упражнений по сравнению со стандартной программой до 10 раз. Впервые показано, что он повышает вероятность нормализации уровней провоспалительных интерлейкинов ИЛ-6 и ИЛ-8, ускоряет восстановление экспрессии генов, связанных с воспалением, и усиливает активацию генов ангиогенеза и лимфангиогенеза в мышце оперированной конечности. Также впервые показано, что увеличение объёма изометрических упражнений способствует быстрому завершению воспалительной фазы и активации регенерации в ранний послеоперационный период после хирургического вмешательства.

*Достоверность* полученных результатов обеспечивается применением современных и адекватных исследовательских методик, соблюдением протокола обследования, ведения пациентов, статистической обработке и анализе полученных результатов. Вследствие этого, сделанные в работе выводы являются обоснованными.

*Личный вклад* соискателя отражен в 13 научных публикациях, посвященных результатам настоящего исследования. 3 из этих публикаций представляют собой статьи в журналах, входящих в перечень ВАК для *опубликования* основных научных результатов диссертаций, также получен 1 патент на изобретение. Результаты исследования прошли *апробацию* на профильных конференциях российского и международного уровней.

Диссертационная работа Е.А. Максимовой состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, списка библиографии и трех приложений. Диссертационная работа изложена последовательно и логично, содержание исследований отражено в автореферате в полной мере.

Во *введении* представлены актуальность и степень разработанности темы исследования, сформулированы цель и задачи работы, научная новизна, а также её теоретическая и практическая значимость. Описаны основные положения, выносимые на защиту, приведены методология и методы исследования, обоснована достоверность результатов, отражён личный вклад автора, а также представлены сведения о публикациях, апробации работы и её связи с научными программами.

*Первая глава* представляет собой обзор литературы по теме исследования и свидетельствует о глубокой проработке автором современного состояния проблемы. В ней всесторонне рассмотрена актуальность ранней реабилитации пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава, описаны современные подходы к оценке эффективности реабилитации, биофизические основы применения изометрических упражнений, а именно: влияние изометрических нагрузок на морфофункциональные характеристики мышечных клеток, кровообращение и массоперенос в мышечной ткани, на ремоделирование и восстановление костной ткани, активацию секреции цитокинов клетками мышечной ткани. Также рассмотрено использование транскриптомного анализа для изучения изменений в мышечной ткани после физической нагрузки. Обзор литературы дает последовательную картину биологического смысла задачи, изложен ясно и доступно.

*Вторая глава* посвящена описанию материалов и методов исследования. Следует отметить, что использованные методы являются разнообразными и адекватно соответствуют поставленным в диссертации целям и задачам. В главе представлены протоколы проведённых исследований, а также приведены характеристики используемого оборудования и программного обеспечения.

*Третья глава* содержит полученные результаты и их интерпретацию с биофизической и молекулярно-биологической точек зрения. В главе представлен экспериментальный комплекс изометрических нагрузок и результаты его апробации, а также функциональные исследования с использованием шкал, тестов и динамометрии мышечной силы нижних конечностей. Рассмотрены физико-химические закономерности молекулярного ответа в крови пожилых пациенток после эндопротезирования тазобедренного сустава. Проведён сравнительный анализ дифференциальной экспрессии генов прямой мышцы бедра оперированной конечности, анализ обогащения наборов генов по биологическим процессам, а также оценка генов, связанных с регенерацией, в разные сроки после операции (1 и 12 день) в сравнении с дооперационным уровнем. Глава содержит подпункты, в которых подробно описаны результаты конкретных исследований. Результаты обсуждены с аргументированной интерпретацией данных современной литературы по рассматриваемой проблеме. В целом работа отличается комплексным подходом, сочетающим клинические, лабораторные и транскриптомные методы, что позволяет детально оценить молекулярные и функциональные эффекты ранних изометрических нагрузок после эндопротезирования.

Диссертация содержит заключение, после которого формулируются основные выводы, и приводится список литературы.

Однако к работе можно сформулировать ряд замечаний и вопросов:

1. В разделах 2.8. «Синтез и наработка комплементарной дезоксирибонуклеиновой кислоты» и 2.9. «Подготовка библиотек ДНК и нанопоровое секвенирование» (стр. 52--53) не указывается, производился ли отбор полиаденилированной фракции РНК, а также сообщается об

использовании универсальных праймеров. Имеются в виду случайные последовательности или поли-Т олигонуклеотиды? Было бы полезно привести в диссертации эту информацию. Если отбора не было, то большую часть прочтений составляет рибосомальная РНК, что снижает эффективность метода исследования.

2. На Рисунке 9 представлена кластеризация транскриптомных профилей методом анализа главных компонент, однако не понятно, сколько генов и какие группы генов были проанализированы. Вероятно, эта информация есть где-то в диссертации, но на рисунке ее было бы удобнее привести.

3. Судя по Рисунку 10, были проанализированы все аннотированные гены из EMSEMBL, как кодирующие, так и не кодирующие. При том условии, что у человека аннотированно всего 20000 кодирующих генов, результат о 3989 дифференциально экспрессирующихся генах (почти каждый пятый) представляются несколько завышенными. Возможно, в их число попали иммуноглобулины, которые в EMSEMBL выделены в отдельный подтип, а также длинные не кодирующие РНК. Я понимаю желание автора показать и описать максимальный набор данных, однако детализация групп дифференциально экспрессирующихся генов представляется мне полезной.

4. Отдельно следует отметить как сильную сторону диссертации аккуратный стиль изложения и последовательное соблюдение принятых конвенций обозначения генов и соответствующих им белковых продуктов, что, к сожалению, нередко отсутствует в других подобных работах. Это следует рассматривать не как замечание, а, напротив, как достоинство работы.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что к работе нет замечаний принципиального характера, так как приведенные вопросы и замечания не затрагивают основных положений, защищаемых автором, и не снижают ценности проведенного исследования. Диссертация производит впечатление законченного исследования, основанного на объемной экспериментальной и теоретической работе, выполненной в достаточной мере.

Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.5.2. – «Биофизика» (по биологическим наукам). Диссертационная работа удовлетворяет всем требованиям действующего «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденном постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в текущей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

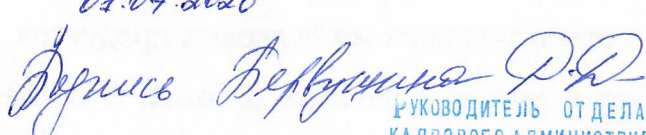
Таким образом, соискатель Елена Александровна Максимова заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2. – «Биофизика».

Официальный оппонент:

доктор химических наук (1.5.3. – Молекулярная биология), доцент центра Био- и Медицинских Технологий Автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Сколковский Институт Науки и Технологии» (Сколтех)

Первушин Дмитрий Давидович



01.04.2026  
 *Д.Д. Первушин*  
РУКОВОДИТЕЛЬ ОТДЕЛА  
КАДРОВОГО АДМИНИСТРИРОВАНИЯ  
Гук О.С.



Контактные данные:

тел. +7(916)220-69-99, e-mail: d.pervouchine@skoltech.ru

Официальный оппонент согласен на обработку персональных данных.

Адрес места работы:

121205, г. Москва, территория инновационного центра «Сколково», Большой бульвар, д. 30 стр.1, Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Сколковский институт науки и технологий» (Сколтех)  
тел.: +7 (495) 280-14-81, e-mail: inbox@skoltech.ru

## Сведения об оппоненте

### **Первушин Дмитрий Давидович**

*Ученая степень, звание:* доктор химических наук (специальность 1.5.3 – Молекулярная биология)

*Место работы:* Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Сколковский институт науки и технологий» (Сколтех)

*Ведомственная принадлежность:* не имеет

*Должность:* доцент центра био- и медицинских технологий Автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Сколковский институт науки и технологий» (Сколтех)

*Адрес организации:* 121205, г. Москва, территория инновационного центра «Сколково», Большой бульвар, д. 30 стр.1

*Адрес эл. почты организации:* [inbox@skoltech.ru](mailto:inbox@skoltech.ru)

*Телефон:* +7 (495) 280-14-81

*Сайт организации:* <https://skoltech.ru/>

*Адрес электронной почты оппонента:* [d.pervouchine@skoltech.ru](mailto:d.pervouchine@skoltech.ru)

## Научные публикации оппонента

по тематике диссертационного исследования за последние пять лет (не более 15):

1. Zavileyskiy L.G., Chernyavskaya E.A., Vlasenok M.A., Pervouchine D.D. Classification and Quantification of Unproductive Splicing Events / Acta Naturae. Vol. 17. №2. P. 75-85.
2. Margasyuk S.D., Kuznetsova A.L., Zavileyskiy L.G., Vlasenok M.A., Skvortsov D.A., Pervouchine D.D. Human introns contain conserved tissue-specific cryptic poison exons / NAR Genom Bioinform. 2024. Vol. 6. №4. lqae163.
3. Zavileyskiy L.G., Pervouchine D.D. Post-transcriptional Regulation of Gene Expression via Unproductive Splicing / Acta Naturae. 2024. Vol. 16. №1. P. 4-13.
4. Dhaka B., Zimmerli M., Hanhart D., Moser M.B., Guillen-Ramirez H., Mishra S., Esposito R., Polidori T., Widmer M., García-Pérez R., Julio M.K., Pervouchine D., Melé M., Chouvardas P., Johnson R. Functional identification of cis-regulatory long noncoding RNAs at controlled false discovery rates / Nucleic Acids Res. 2024. Vol. 52. №6. P. 2821-2835.
5. Vorobeva M.A., Skvortsov D.A., Pervouchine D.D. Cooperation and Competition of RNA Secondary Structure and RNA-Protein Interactions in the Regulation of Alternative Splicing / Acta Naturae. 2023. Vol. 15. №4. P. 23-31.
6. Petrova M., Margasyuk S.D., Vorobeva M.A., Skvortsov D.A., Dontsova O.A., Pervouchine D.D. BRD2 and BRD3 genes independently evolved RNA structures to control unproductive splicing / NAR Genom Bioinform. 2024. Vol. 6. №1. lqad113.

7. Margasyuk S.D., Zavileyskiy L.G., Cao C., Pervouchine D.D. Long-range RNA structures in the human transcriptome beyond evolutionarily conserved regions / PeerJ. 2023. Nov Vol. 11. e16414.
8. Margasyuk S.D., Kalinina M, Petrova M, Skvortsov D.A., Cao C., Pervouchine D.D. RNA in situ conformation sequencing reveals novel long-range RNA structures with impact on splicing / RNA. 2023. Vol. 29. №9. P.1423-1436.
9. Vlasenok M.A., Margasyuk S.D., Pervouchine D.D. Transcriptome sequencing suggests that pre-mRNA splicing counteracts widespread intronic cleavage and polyadenylation / NAR Genom Bioinform. 2023. Vol. 5. № 2. lqad051.
10. Margasyuk S.D., Vlasenok M.A., Li G., Cao C., Pervouchine D.D. RNAcontacts, a pipeline for predicting contacts from RNA proximity ligation assays / Acta Naturae. 2023. Vol. 15. №1. P. 58-64.
11. Mironov A.A., Petrova M, Margasyuk S.D., Vlasenok M.A., Mironov A.A., Skvortsov D.A., Pervouchine D.D. Tissue-specific regulation of gene expression via unproductive splicing / Nucleic Acids Res. 2023. Vol. 52. №7. P. 3055-3066.

доцент, д.х.н.

 Д.Д. Первушин

  Д.Д. Первушина  
руководитель отдела  
кадрового администрирования

Гук О.С.

